WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 31/57, 31/565

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 97/23228

A2

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

3. Juli 1997 (03.07.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE96/02486

(22) Internationales Anmeldedatum:

20. December 1996

(20.12.96)

(30) Prioritätsdaten:

195 49 264.1

23. December 1995 (23.12.95)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER-ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ENDRİKAT, Jan [DE/DE]; Jungfernstieg 28, D-12207 Berlin (DE). DUSTERBERG, Bernd [DE/DE]; Spirdingseestrasse 27, D-12307 Berlin (DE). REILHAC, Pia [FR/FR]; 25, rue Octave-Feuillet, F-44000 Nantes (FR).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: CONTRACEPTIVE PROCESS AND KIT FOR FEMALE MAMMALS, COMPRISING A COMBINATION OF GESTAGEN AND OESTROGEN

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND KIT ZUR KONTRAZEPTION BEI WEIBLICHEN SÄUGERN, BESTEHEND AUS EINER KOMBINATION VON GESTAGEN UND ESTROGEN

(57) Abstract

The present invention relates to a female mammal contraceptive process consisting of the sequential administration for at least 28 days of (a) a gestagen in an ovulation-preventing dose for at least 28 days in combination with (b) a natural oestrogen for 5 to 10 days at the end of the sequential dosage of at least 28 days, and a contraception kit.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kontrazeption bei weiblichen Säugern, bestehend aus einer mindestens 28tägigen sequentiellen Gabe: (a) eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis über mindestens 28 Tage in Kombination mit, (b) einem natürlichen Estrogen über 5 bis 10 Tage zum Ende der sequentiellen, mindestens 28tägigen Gabe; sowie ein kontrazeptionelles Kit.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| AM | Armenien | GB | Vereinigtes Königreich | MX | Mexiko |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | GE | Georgien | NE | Niger |
| ΑŲ | Australien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BB | Barbados | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BE | Belgien | HU | Ungam | NZ | Neuseeland |
| BF | Burkina Faso | IE | Irland | PL | Polen |
| BG | Bulgarien | IТ | Italien | PT | Portugal |
| BJ | Benin | JP | Japan | RO | Rumānien |
| BR | Brasilien | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| BY | Belarus | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CA | Kanada | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SG | Singapur |
| CG | Kongo | KZ | Kasachstan | SI | Slowenien |
| CH | Schweiz | LI | Liechtenstein | SK | Slowakei |
| CI | Côte d'Ivoire | LK | Sri Lanka | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LR | Liberia | SZ | Swasiland |
| CN | China | LK | Litauen | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| EE | Estland | MG | Madagaskar | UG | Uganda |
| ES | Spanien | ML | Mali | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | MN | Mongolei | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MR | Mauretanien | VN | Vietnam |
| GA | Gabon | MW | Malawi | | |

VERFAHREN UND KIT ZUR KONTRAZEPTION BEI WEIBLICHEN SÄUGERN, BESTEHEND AUS EINER KOMBINATION VON GESTAGEN UND ESTROGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kontrazeption bei weiblichen Säugern, bestehend aus einer mindestens 28tägigen sequentiellen Gabe:

- (a) eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis über mindestens 28 Tage, in Kombination mit,
- (b) einem natürlichen Estrogen über 5 bis 10 Tage zum Ende der sequentiellen, mindestens 28tägigen Gabe.

Seit den 60er Jahren sind hormonale Kontrazeptiva einerseits als sogenannte Kombinationspräparate und Stufenpräparate und andererseits als Sequenzpräparate bekannt. Alle diese Präparate hemmen die Ovulation und bewirken regelmäßige menstruelle Blutungen (Abbruchblutungen).

Die meisten hormonalen Kontrazeptiva enthalten ein Estrogen und ein Gestagen (Tabelle 1).

Die verschiedenen Typen hormonaler Kontrazeptiva.

| Bezeichnung | Zusammensetzung | |
|---|---|--|
| Kombinationspräparat (Einphasenpräparat) abgestuftes Kombinationspräparat | Estrogen und Gestagen | |
| Sequenzpräparat | Estrogen (1.Phase) und Estrogen/Gestagen (2. Phase) | |
| Minipille | Gestagen | |
| Postkoitalpille | Estrogen und Gestagen | |

Kombinationspräparate sind gekennzeichnet durch gleichbleibende Dosierung der beiden hormonellen Komponenten (Estrogen/Gestagen). Durch die gleichzeitige Gabe der Gestagen- und der Estrogenkomponenete vom ersten Applikationstag an, weisen Kombinationspräparate eine hohe kontrazeptive Zuverlässigkeit auf. Bei allen Formen der Kombinationspräparate wird der ovulatorische LH-Gipfel zuverlässig supprimiert, so daß sowohl die Ovulation als auch die Corpus-luteum-Bildung unterdrückt werden [Elstein, M. et a.: Studies on low dose oral contraceptives: cervicalmucus and plasma hormone changes in relation to circulating d-norgestrel and 17-ethinyl estradiol concentrations. Fertil.Sterl 27:892 (1976)]. Die frühe sekretorische Transformation des wenig entwickelten Endomeriums kann inbesondere während der ersten Einnahmezyklen das Auftreten von Spottings (Zwischenblutungen) zur Folge haben.

Um die Gestagendosis gering zu halten wurden sogenannte abgestufte
Kombinationspräparate entwickelt. Hierbei unterscheidet man zwischen den Zwei- und
Dreistufenpräparaten. Die Zweistufenpräparate zeichnen sich dadurch aus, daß die
Gestagengabe in zwei Phasen untergliedert wird. In der ersten Phase (11 Tage) wird eine
geringere Gestagendosis als in der zweiten Phase, bei gleichbleibender Estrogendosis,
verabreicht. Bei den Dreistufenpräparaten wurde das Prinzip der abgestuften
Kombinationspräparate weiter verfeinert, es handelt sich um eine Modifikation des
Zweistufenpräparates. Hier wird die Gestagendosis in drei Phasen unterteilt: die erste Phase
enthält eine geringe Gestagendosis, die während der folgenden zwei Phasen erhöht wird,
während die Estrogendosis entweder konstant über alle drei Phasen ist oder während der
zweiten Phase erhöht wird.

Sequenzpräparate zeichnen sich dadurch aus, daß sie in den ersten 7 bis maximal 11 Tagen der Anwendung eine reine Estrogenkomponente und erst in den darauf folgenden 10 bis maximal 14 Tagen ein Gestagenkomponente enthalten. Der Einfluß dieser Präparate auf das Endometrium kommt den pysiologischen zyklusabhängigen Hormonaleneinfluß sehr nahe. Die kontrazeptive Zuverlässigkeit der typischen Sequenzpräparate beruht in der ersten Phase nur auf der gonadotropinhemmenden Wirkung des Estrogens, während das in der zweiten Phase zusätzlich eingenommene Gestagen vorwiegend zur sekretorischen Umwandlung des Endometriums und zur regelmäßigen Auslösung einer Entzugsblutung dient.

Die meisten oralen Kontrazeptiva werden über einen Zeitraum von 21 Tagen, gefolgt von 7 Tagen Placebos oder Pillen-freien Tagen, verabreicht, so daß ein normaler Zyklus immitiert wird.

Des weiteren sind reine Gestagenpräparate bekannt.

In frühen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß schon sehr geringe Dosen des Gestagens Chlormadinonacetat einen Kontrazeptionsschutz gewährten, obwohl es durch die geringe Gestagendosis nicht immer zu einer Ovulationshemmung kommt [Martinez-Manautou, J., J. Giner-Velasquez, V. Gallegos-Cortès, J. Casasola, R. Aznar, H. Rudel: Fertility control with microdose of progestogen. In C. Gual: Proc. VIth Pan-Amer. Conf. Endocr. Mexico City 1965. Exerpta med. (amst.) Int. Congr. Ser. No.112, p 157-165; Rudel, H. W., J. Martinez-Manautou, M Maqueo-Topete: The role of progestetogens in the hormonal control of fertility. Fert. and Sterl. 16 (1965) 158-169].

Die Verwendung reiner Gestagenpräparate zur Kontrazeption wurde wieder interessant, nachdem sich heraustellte, daß die estrogene Komponente für einige unerwünschte

WO 97/23228

Begleiterscheinungen (Kopfschmerzen; Übelkeit, Gewichtszunahme etc.) und vor allem für gefährliche Komplikationen wie thromboembolische Erkrankungen verantwortlich gemacht werden könnte [Daniel, D. G., Campell, A. C. Turnbull: Perperalthromboembolism and suppression of lactation. Lancet 1967/II, 287-289].

Aufgrund der geringen Dosierung erhielten die reinen Gestagenpräparate die Bezeichnung Minipille. Bei den bisher eingeführten Minipillen handelt es sich ausnahmslos um Abkömmlinge des 19-Nortestosterons: Norethisteron, Lynestrenol, Levonorgestrel. Die Minipillen werden im Gegensatz zu den Estrogen-/Gestagenpräparaten durchgängig, ohne Rücksicht auf den Zeitpunkt der Blutung verabreicht, weil man vermutete, daß die Unzuverläßigkeit der bisher bekannten reinen Gestagenpräparate zu verhindern sei, wenn die Applikationsdauer verlängert würde.

Die bisher beschriebenen reinen Gestagenpräparate weisen eine nicht sehr hohe kontrazeptive Zuverlässigkeit auf, was darauf zurückzuführen ist, daß die Ovulation nicht immer regelmäßig inhibiert wird [Vessey et al.: Progestogen-only oral contrception. Findings in large prospective study with special reference to effectivness, Brit.J. Family Planning, 292: 526-30 (1986)]. Im allgemeinen kann man damit rechnen, daß der Anteil der anovulatorischen Zyklen unter dem Einfluß dieser niedrig dosierten Gestagene nur zwischen 15% und 40% liegt [Chi, I.: The safety and efficacy of progestin-only oral. contraceptives. An epidemiologic perspective. Contraception 47 (1993) 1-21].

Die Patenanmeldung EP A 0 491 443 offenbart ein reines Gestagenpräparat, bei welchem die Gestagene Desogestrel und 3-Ketodesogestrel in einer Tagesdosis von 70 bis 80 µg verabreicht werden. Diese Dosierungen führen bei Fast allen Frauen bereits zur Hemmung der Ovulation.

Werden Gestagene allein in ovulationshemmender Dosis verabreicht besteht jedoch die Gefahr einer Amenorrhö und bei längerer Verabreichung können weitere Symptome einer Hypoestrogenität auftreten.

Es besteht daher das Bedürfnis die Vorteile eines reinen Gestagenpräparates kombiniert mit einer sicheren Zykluskontrolle und regelmäßigen menstruationsähnlichen Blutungen bereitzustellen.

Es wurde nun gefunden, daß überraschenderweise die Verabreichung eines Gestagens in ovulationshemmender Menge über mindestens 28 Tage in Kombination mit der Verabreichung eines <u>natürlichen</u> Estrogens, am Ende des Zyklus über 10 bis 5 Tage, zu

einer optimalen Zykluskontrolle und regelmäßigen menstruationsähnlichen Blutungen führt.

Diese Aufgabe wird das eingangs beschriebene Verfahren zur Kontrazeption gelöst.

In einer bevorzugten Ausführung des erfinderischen Verfahrens sind die Säuger Menschen.

In einer bevorzugten Ausführung erfolgt die Applikation des Gestagens oral und die Applikation des natürlichen Estrogens transdermal. In einer weiteren bevorzugten Ausführung erfolgt die Applikation des Gestagens transdermal und das natürliche Estrogen wird oral verabreicht.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein kontrazeptives Kit, enthaltend mindestens 28 tägliche Dosierungseinheiten mit

- (a) einer ersten Phase, bestehend aus mindestens 18 bis 23 ersten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis und
- (b) einer zweiten Phase, bestehend aus mindestens 5 bis 10 zweiten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis, in Kombination mit einem natürlichen Estrogen.

Vorzugsweise wird in allen Ausführungsformen der Erfindung das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen:

Gestoden,

Progesteron,

Levonorgestrel,

Cyproteronacetat,

Chlormadinonacetat,

Drospirenon (Dihydrospirorenon),

Norethisteron,

Norethisteronacetat,

Norgestimat,

Desogestrel,

3-Ketodesogestrel

Dienogest

oder einem Gemisch hieraus ausgewählt.

5

In einer besonderen Ausführungsform ist das Gestagen in einer täglichen Dosierung von: 0,05-0,2 mg Levonorgestrel,

0,05-0,15 mg Gestoden

oder einer bioequivalenten Dosierung eines anderen Gestagens enthalten.

In einer besonderen Ausführungsform ist das Gestagen Levonorgestrel in einer täglichen Dosierung von 0,1 mg oder Gestoden in einer täglichen Dosierung von 0,075 mg enthalten.

Das erfinderische Verfahren kombiniert die Vorteile einer reinen Gestagengabe mit einer sicheren Zykluskontrolle und regelmäßigen menstruationsähnlichen Blutungen.

Das Gestagen gewährleistet die kontrazeptionelle Wirkung, während durch das natürliche Estrogen das Endometrium aufgebaut wird und es am Ende der Kombinationsphase jeweils zu menstruationsähnlichen Blutungen kommt.

Dieses Regime weist gegenüber den bisher bekannten Verfahren zur oralen Kontrazeption folgende Vorteile auf:

- Die Ovulation wird durch eine niedrige aber ausreichend hohe t\u00e4gliche Gestagendosis effektiv gehemmt.
- Durch die sequentielle Gabe des natürlichen Estrogens wird eine gute Zykluskontrolle gewährleistet.
- Das vorliegende erfinderische Kontrazeptivum ist durch die Verwendung eines natürlichen Estrogens auch für Frauen in der Prämenopause gut verträglich und führt, insbesondere am Knochen, zu positiven Effekten.
- Durch das Verwenden eines natürlichen Estrogens ist eine gute allgemeine und insbesondere Leber-Verträglichkeit gewährleistet
- Es kommt zu deutlich weniger Ethinylestradiol bedingten Nebenwirkunkungen

| u | ^. | spi | - | • | |
|---|----|-----|---|---|--|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

| Beispiele. | |
|---|--|
| Beispiele für das erfinderische kontrazeptive | e Verfahren |
| Beispiel 1. | |
| | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 28tägige Gabe von 0,1 mg Levonorg | gestrel pro Tag |
| | |
| Beispiel 2. | |
| | 8 tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 28tägige Gabe von 0,1 mg Levonorg | gestrel pro Tag |
| Beispiel 3. | |
| Beispiel 5. | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 56tägige Gabe von 0,1 mg Levonor | |
| | |
| Beispiel 4. | |
| | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 84tägige Gabe von 0,1 mg Levonor | gestrel pro Tag |
| 3 | |
| Beispiel 5. | |
| 2007 | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 28tägige Gabe von 0,075 mg Gestoo | den pro Tag |
| Beispiel 6. | |
| Setspiel 0. | 8tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 28tägige Gabe von 0,075 mg Gesto | |
| | |
| Beispiel 7. | |
| | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 56tägige Gabe von 0,075 mg Gesto | den pro Tag |
| | |
| Beispiel 8. | T |
| | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 84tägige Gabe von 0,075 mg Gesto | den pro Tag |

7

Weitere Ausführungen ergeben sich aus der Beschreibung des erfinderischen Verfahrens.

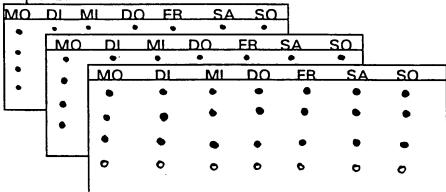
Beispiele für die Ausgestaltung des kontrazeptionellen Kit

Beispiel 1

| МО | DI | MI | DO | FR | SA | SO |
|----|----|----|----|----|----|----|
| | • | • | | | _ | • |
| | • | • | • | | • | • |
| • | • | • | • | • | • | • |
| • | • | • | • | • | • | • |
| | | | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

- = Gestagen-Dosierungseinheit (z.B. Levonorgestrel 0.1 mg oder Gestoden 0,075 mg)
- o = Gestagen- und Estrogen-Dosierungseinheit (z.B.Levonorgestrel 0.1 mg/Estradiol
- 2,5 mg oder Gestoden 0,075 mg/Estradiol 2,5 mg))

Beipiel 2.



- = Gestagen-Dosierungseinheit (z.B. Levonorgestrel 0.1 mg oder Gestoden 0,075 mg)
- o = Gestagen- und Estrogen-Dosierungseinheit (z.B.Levonorgestrel 0.1 mg/Estradiol
- 2,5 mg oder Gestoden 0,075 mg/Estradiol 2,5 mg))

Weitere Ausführungsformen des erfinderischen Kits sind der Beschreibung zu entnehmen.

Die Applikation des erfinderischen Verfahrens kann lokal, topisch, enteral, transdermal oder parenteral erfolgen.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage, die in der üblichen Weise mit den in der Galenik gebräuchlichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können.

Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen, Vaginalgels, Implantate, Vaginalringe oder transdermale Systeme wie Hautpflaster in Frage.

Erfolgt die Applikation des erfinderischen Verfahrens durch ein Implantat, einen Vaginalring oder ein transdermales System, so müssen diese Applikationssysteme derart beschaffen sein, daß durch sie eine der täglichen oralen Dosis wirkequivalente Dosis für die jeweilige Applikationsform täglich freigesetzt wird.

Für eine transdermale Applikation durch ein Hautpflaster eignen sich insbesondere die folgenden Gestagen: Gestoden, Levonorgestrel Desogestrel 3-Ketodesogestrel oder ein Gemisch hieraus und als natürliches Estrogen: Estradiol in einer Konzentration von 0,025-0,25 mg Freisetzungsrate pro Tag. Die Freisetzungsrate pro Tag für die transdermal durch ein Hautpflaster applizierten Gestagene entspricht den angegeben Tagesdosiskonzentrationen.

Die Applikation des Gestagens oder des natürlichen Estrogens gemäß vorliegender Erfindung kann so erfolgen, daß beide Komponenten transdermal appliziert werden oder aber auch, daß beispielsweise das Gestagen transdermal appliziert wird und die Applikation des natürlichen Estrogens oral erfolgt oder umgekehrt das natürliche Estrogen trandermal appliziert wird und das Gestagen oral.

Die Bestimmung wirkequivalenter Dosismengen verschiedener Gestagene und natürlicher Estrogene wird nach bekannten Methoden vorgenommen; nähere Einzelheiten finden sich beispielsweise in den beiden Artikeln "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone"; F. Neumann et al. in "Arzneimittelforschung" (Drug Research) 27, 2a, 296 - 318 (1977) sowie "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption"; H. Kuhl in "Gynäkologe" 25: 231 - 240 (1992).



Patentansprüche

- 1. Verfahren zur Kontrazeption bei weiblichen Säugern, bestehend aus einer mindestens 28tägigen sequentiellen Gabe:
- (a) eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis über mindestens 28 Tage, in Kombination mit,
- (b) einem natürlichen Estrogen über 5 bis 10 Tage zum Ende der sequentiellen, mindestens 28tägigen Gabe.
- 2. Verfahren zur Kontrazeption bei weiblichen Säugern, bestehend aus einer 28tägigen sequentiellen Gabe:
- (a) eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis über 28 Tage, in Kombination mit,
- (b) einem natürlichen Estrogen über 5 bis 10 Tage zum Ende der sequentiellen, 28tägigen Gabe.
- Werfahren nach Anspruch 1 oder 2, in dem das natürliche Estrogen über 10 Tage zum Ende der sequentiellen Gabe verabreicht wird.
- 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in dem das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen:

Gestoden,

Progesteron,

Levonorgestrel,

Cyproteronacetat,

Chlormadinonacetat,

Drospirenon (Dihydrospirorenon),

Norethisteron,

Norethisteronacetat,

Norgestimat,

Desogestrel,

3-Ketodesogestrel

Dienogest

oder einem Gemisch hieraus ausgewählt ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin das Gestagen in einer täglichen Dosierung 0,05-0,2 mg Levonorgestrel,

0,05-0,15 mg Gestoden oder einer bioequivalenten Dosierung eines anderen Gestagens enthalten ist.

- 6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Applikation des Gestagens oral und/oder transdermal erfolgt.
- 7. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Applikation des natürlichen Estrogens oral und/oder transdermal erfolgt.
- 8. Kontrazeptionelles Kit, enthaltend mindestens 28 tägliche Dosierungseinheiten mit (a) einer ersten Phase, bestehend aus mindestens 18 bis 23 ersten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis und
- (b) einer zweiten Phase, bestehend aus mindestens 5 bis 10 zweiten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis, in Kombination mit einem natürlichen Estrogen.
- Kontrazeptionelles Kit, enthaltend 28 tägliche Dosierungseinheiten mit
 (a) einer ersten Phase, bestehend aus 18 bis 23 ersten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis
 und
- (b) einer zweiten Phase, bestehend aus 5 bis 10 zweiten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis, in Kombination mit einem natürlichen Estrogen.
- 10. Kontrazeptionelles Kit nach Anspruch 8 oder 9, in dem das natürliche Estrogen über 10 Tage des letzten Drittels der sequentiellen Gabe verabreicht wird.
- 11. Kontrazeptionelles Kit nach einem der Ansprüche 8 bis 10, in dem das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen: Gestoden,

Progesteron,

_

Levonorgestrel,

Cyproteronacetat,

Chlormadinonacetat,

Drospirenon (Dihydrospirorenon),

Norethisteron,

Norethisteronacetat.

11

Norgestimat,
Desogestrel,
3-Ketodesogestrel
Dienogst
oder einem Gemisch hieraus ausgewählt ist.

12. Kontrazeptionelles Kit nach einem der Ansprüche 8 bis 10, worin das Gestagen in einer täglichen Dosierung 0,05-0,2 mg Levonorgestrel, 0,05-0,15 mg Gestoden oder einer bioequivalenten Dosierung eines anderen Gestagens enthalten ist.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: WO 97/23228 (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **A3** A61K 31/57, 31/565 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Juli 1997 (03.07.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE96/02486

(22) Internationales Anmeldedatum:

20. December 1996

(20.12.96)

(30) Prioritätsdaten:

195 49 264.1

23. December 1995 (23.12.95)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER-ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ENDRIKAT, Jan [DE/DE]; Jungfernstieg 28, D-12207 Berlin (DE). DÜSTERBERG, Bernd [DE/DE]; Spirdingseestrasse 27, D-12307 Berlin (DE). REILHAC, Pia [FR/FR]; 25, rue Octave-Feuillet, F-44000 Nantes (FR).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 28. August 1997 (28.08.97)

(54) Title: CONTRACEPTIVE PROCESS AND KIT FOR FEMALE MAMMALS, COMPRISING A COMBINATION OF GESTAGEN AND OESTROGEN

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND KIT ZUR KONTRAZEPTION BEI WEIBLICHEN SÄUGERN, BESTEHEND AUS EINER KOMBINATION VON GESTAGEN UND ESTROGEN

(57) Abstract

The present invention relates to a female mammal contraceptive process consisting of the sequential administration for at least 28 days of (a) a gestagen in an ovulation-preventing dose for at least 28 days in combination with (b) a natural oestrogen for 5 to 10 days at the end of the sequential dosage of at least 28 days, and a contraception kit.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kontrazeption bei weiblichen Säugern, bestehend aus einer mindestens 28tägigen sequentiellen Gabe: (a) eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis über mindestens 28 Tage in Kombination mit, (b) einem natürlichen Estrogen über 5 bis 10 Tage zum Ende der sequentiellen, mindestens 28tägigen Gabe; sowie ein kontrazeptionelles Kit.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| AM | Armenien | GB | Vereinigtes Königreich | MX | Mexiko |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----------|--------------------------------|
| AT | Österreich | GE | Georgien | NE NE | Niger |
| ΑÜ | Australien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BB | Barbados | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BE | Belgien | HU | Ungam | NZ | Neuseeland |
| BF | Burkina Faso | IE | Irland | PL | Polen |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BJ | Benin | JP | Japan | RO | Rumänien |
| BR | Brasilien | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| BY | Belarus | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CA | Kanada | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SG | Singapur |
| CG | Kongo | KZ | Kasachstan | SI | Slowenien |
| CH | Schweiz | LI | Liechtenstein | SK | Słowakei |
| CI | Côte d'Ivoire | LK | Sri Lanka | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LR | Liberia | SZ | Swasiland |
| CN | China | LK | Litauen | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | ТJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Мопасо | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dānemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| EE | Estland | MG | Madagaskar | UG | Uganda |
| ES | Spanien | ML | Mali | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | MN | Mongolei | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MR | Mauretanien | VN | Vietnam |
| GA | Gabon | MW | Malawi | | |



Int Tonal Application No
PCT/DE 96/02486

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/57 A61K31/565 | |
|--|--|
| | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classi | fication and IPC |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification) | ion symbols) |
| IPC 6 A61K | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that | such documents are included in the fields searched |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base | se and, where practical, search terms used) |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | |
| Category Citation of document, with indication, where appropriate, of the re | clevant passages Relevant to claim No. |
| A EP 0 368 373 A (AKZO NV) 16 May 1 see abstract | 1-11 |
| Further documents are listed in the continuation of box C. | X Patent family members are listed in annex. |
| | |
| * Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed Date of the actual completion of the international search | To later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family Date of mailing of the international search report |
| 6 June 1997 | 20 06.97 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Far (+ 31-70) 340-3016 | Authorized officer Leherte, C |

INTERNA DNAL SEARCH REPORT

information on patent family members

ional Application No PCT/DE 96/02486

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---------------------|---|--|
| EP 0368373 A | 16-05-90 | AU 628397 B AU 4287989 A CA 2000438 A JP 2174717 A | 17-09-92 26-04-90 13-04-90 06-07-90 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intraconales Aktenzeichen
PC [/DE 96/02486

| A. KLASS IPK 6 | IFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K31/57 A61K31/565 | | | | | | |
|--|---|--|---|--|--|--|--|
| North day in | Potentidagiükation (IDK) oder nach der nationalen K | lassifikation und der IPK | | | | | |
| | Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK B. RECHERCHIERTE GEBIETE | | | | | | |
| | ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo | ole) | | | | | |
| IPK 6 | A61K | | | | | | |
| Recherchier | te aber nicht zum Mindestprüßtoß gehörende Verößentlichungen, so | oweit diese unter die recherchierten Gebiete | : fallen | | | | |
| | | | C. (1) - (m) | | | | |
| Während de | er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N | lame der Datenbank und evu, verwendete | Sucneegriie) | | | | |
| C. ALS W | ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | | | | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab | ne der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. | | | | |
| А | EP 0 368 373 A (AKZO NV) 16.Mai 1 siehe Zusammenfassung | 990 | 1-11 | | | | |
| Wei | Veräfferstichungen gind der Fortsetzung von Feld C zu | Y Siehe Anhang Patentfamilie | | | | | |
| entn | tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu lehmen | | internationales Anneldedatum | | | | |
| 'A' Veröff aber r 'E' älteres Anme 'L' Veröff schein ander soll on ausge 'O' Veröff eine F | fentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen eidedatum veröffentlicht worden ist fentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft eren zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie führt) fentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, 3enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht | kann nicht als auf erfinderischer Tätig werden, wenn die Veröffentlichung mi Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann & Veröffentlichung, die Mitglied derselb | nt worden ist und mit der ur zum Verständnis des der oder der ihr zugrundeliegenden utung; die beanspruchte Erfindung ichtung nicht als neu oder auf ichtet werden utung; die beanspruchte Erfindung keit beruhend betrachtet t einer oder mehreren anderen in Verbindung gebracht wird und naheliegend ist en Patentfamilie ist | | | | |
| Datum des | Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Re | _ | | | | |
| | i.Juni 1997 | 20,06.9 | | | | | |
| Name und | Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 | Bevollmächtigter Bediensteter | | | | | |
| | NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fay: (+ 31-70) 340-3016 | Leherte, C | | | | | |

INTERNATIONA (

Angaben zu Veröffentlici. gen, die zur selben Patentfamilie gehören

RECHERCHENBERICHT

ionales Aktenzeichen

PCT/DE 96/02486

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der | Mitglied(er) der | Datum der |
|---|------------------|---|--|
| | Veröffentlichung | Patentfamilie | Veröffendichung |
| EP 0368373 A | 16-05-90 | AU 628397 B AU 4287989 A CA 2000438 A JP 2174717 A | 17-09-92 26-04-90 13-04-90 06-07-90 |